

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

ÜBER DEN EINFLUSS VON ADRENALIN AUF VERSCHIEDENE
MUSKELMECHANISCHE PARAMETER DES ELEKTRISCH GEREIZ-
TEN KATZENPAPILLARMUSKELS BEI ISOMETRISCHER UND
ALIXOTONISCHER REGISTRIERUNG

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Norbert Grosse
aus
Scharzfeld/Harz

Mainz 1976

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

ÜBER DEN EINFLUSS VON ADRENALIN AUF VERSCHIEDENE
MUSKELMECHANISCHE PARAMETER DES ELEKTRISCH GEREIZ-
TEN KATZENPAPILLARMUSKELS BEI ISOMETRISCHER UND
AUXOTONISCHER REGISTRIERUNG

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Norbert Grosse
aus
Scharzfeld/Harz

Mainz 1976



Fachbereichsdekan:

Prof. Dr. P. Klein

Referent:

Prof. Dr. H. Scholz

Korreferent:

Prof. Dr. K.J. Netter

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Juni 1976

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

A	: Adrenalin
M, mM	: molar (= mol/l), millimolar
kg, g, mg	: Kilogramm, Gramm, Milligramm
cm, mm	: Zentimeter, Millimeter
min, sec, msec	: Minuten, Sekunden, Millisekunden
l, ml	: Liter, Milliliter
Hz	: Hertz = Impulse pro Sekunde
re Ve	: rechter Ventrikel
FG	: Feuchtgewicht
TG	: Trockengewicht
MG	: Molekulargewicht
c-AMP	: cyclisches Adenosin - 3',5' - monophosphat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Methode</u>	
2.1. Präparat	3
2.2. Lösungen, Substanz	5
2.3. Versuchsaufbau	6
2.4. Vorspannung, Reizung, Äquilibration	8
2.5. Konzentrationswirkungskurven	8
2.6. Mechanogramm, Auswertung	10
2.7. Statistische Auswertung	12
3. <u>Ergebnisse</u>	
3.1. Wirkung von Adrenalin auf die verschiedenen Parameter des Muskelmechanogramms des Katzenpapillarmuskels	15
3.2. Vergleich der muskelmekanischen Parameter bei isometrischer und auxotonischer Registrierung unter dem Einfluß von Adrenalin	18
4. <u>Diskussion</u>	
4.1. Einführung	25
4.2. Einfluß von Adrenalin auf die Parameter der Muskelkontraktion	26
4.3. Vergleich der isometrischen und auxotonischen Registrierungsmethode anhand der Kontrollwerte der Muskelkontraktion	30
4.4. Einfluß der isometrischen und auxotonischen Registrierungsmethode auf die Adrenalinwirkung	33
5. <u>Zusammenfassung</u>	37
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	39

Lebenslauf

Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG

Der positiv inotrope Effekt von Katecholaminen, z.B. von Adrenalin, geht mit einer Erhöhung des intrazellulären Gehaltes an c-AMP einher (Sutherland u. Robison, 1966; Sutherland et al., 1968; Entman et al., 1969; Epstein et al., 1971; Mayer, 1971).

Es wird diskutiert, ob dieser Effekt von Adrenalin ursächlich mit der Steigerung der Kontraktionskraft zusammenhängt (Robison et al., 1965; Wastila et al., 1972).

Andere Untersuchungen haben ergeben, daß die Ca^{++} -Aufnahme und Ca^{++} -Abgabe während des Erregungsprozesses unter Adrenalin zunimmt (Nayler, 1967; Reuter, 1965; Grossman und Furchgott, 1964; Reuter und Wollert, 1967). Auch dieser Effekt von Adrenalin ist ursächlich mit der positiv inotropen Wirkung dieser Substanz in Zusammenhang gebracht worden (Reiter und Schöber, 1965).

Weitere Rückschlüsse auf den Wirkungsmechanismus von Adrenalin am Warmblütermyokard lassen sich aus der Analyse der durch die Substanz bewirkten Änderungen der isometrischen Kontraktionskurve ziehen (s. Reiter, 1972). Es besteht Einigkeit darüber, daß die adrenalinbedingte Zunahme der Kontraktionskraft (Krop, 1944; Lee und Yu, 1964; Reiter und Schöber, 1965; Morad, 1966; Kavalier und Morad, 1966) mit einer Zunahme der Anstiegsgeschwindigkeit und einer Steigerung der Erschlaffungsgeschwindigkeit (Reiter und Schöber, 1965; Kavalier und Morad, 1966; Morad und Rolett, 1972) einhergeht. Weniger einheitlich

sind jedoch die Befunde bezüglich der Wirkung von Adrenalin auf die Kontraktionszeiten: die Anstiegs- und Erschlaffungszeit wurden durch Adrenalin teilweise verkürzt, teilweise bleiben sie jedoch unverändert oder wurden verlängert (Reiter und Schöber, 1965; Kavalier und Morad, 1966; Morad und Rolett , 1972; Rolett 1974).

In der vorliegenden Arbeit sollte unter Konstanthaltung aller Versuchsbedingungen die Wirkung von Adrenalin auf die Kontraktionskurve des elektrisch gereizten Katzenpapillarmuskels untersucht werden und anhand von Konzentrationswirkungskurven der Einfluß von Adrenalin auf die Parameter Kraft, Anstiegs- und Erschlaffungszeit sowie Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit festgestellt werden.

Die Untersuchungen wurden nicht nur unter isometrischen Bedingungen durchgeführt, die nach Reiter (1972) für die Erläuterung von inotropen Effekten besonders geeignet sind, sondern zusätzlich wurde die Adrenalinwirkung auch bei sogenannter auxotonischer Registrierung untersucht. Der Vergleich beider Registriermethoden sollte zur Klärung der Frage beitragen, ob die unterschiedlich beschriebenen Wirkungen von Adrenalin auf die Kontraktionszeiten möglicherweise auf Unterschiede in der Registrierung zurückgeführt werden können.

2. METHODE

2.1. Präparat

Die Versuche wurden an Papillarmuskeln aus dem rechten Ventrikel von Katzen beiderlei Geschlechts durchgeführt. Das mittlere Körpergewicht der Versuchstiere lag bei 1081 Gramm (Tab. 1).

Die Tiere wurden durch intraperitoneale Injektion von 25 mg/kg Körpergewicht Na-Pentobarbital (Nembutal^(R)) betäubt. Nach Erlöschen des Konjunktivalreflexes (nach ca. 10 min) wurden die Karotiden und die Trachea durchtrennt und der Brustkorb eröffnet. Das Herz wurde mit Herzbeutel und Gefäßstümpfen möglichst schnell entnommen.

Die weitere Präparation erfolgte in einer Petrischale, die mit carbogen-äquilibrierter Tyrodelösung (95% O₂ und 5% CO₂) von Zimmertemperatur gefüllt war.

Das Herz wurde dem Herzbeutel entnommen, die Vorhöfe abgetrennt und der rechte Ventrikel im Sulcus interventricularis eröffnet. Die Papillarmuskeln wurden zusammen mit den Chordae tendineae abgetrennt und entnommen.

Es fanden nur dünne Papillarmuskeln mit weniger als 1,1 mm Durchmesser und einer durchschnittlichen Querschnittsfläche von 0,60 mm² (Tab. 1) Verwendung. Dabei kann man davon ausgehen, daß eine ausreichende Sauerstoffdiffusion in das Innere der Papillarmuskeln gewährleistet war (vergl. Koch-Weser, 1963).

Serie	N	Tier- gewicht (g)	Feucht- gewicht (mg)	Trocken- gewicht (mg)	Querschnitts- fläche (mm ²)	Länge (mm)	Diastolische Spannung bei Versuchsbeginn (g) (g/mm ²)	Systolische Spannung bei Versuchsbeginn (g) (g/mm ²)
A.	18	1211 + 66 _	5,2 + 0,2 _	1,2 + 0,05 _	0,71 + 0,05 _	6,5 + 0,3 _	1,44 + 0,14 _	0,76 + 0,07 _
I.	20	965 + 66 _	4,4 + 0,2 _	1,2 + 0,1 _	0,49 + 0,05 _	6,7 + 0,2 _	1,52 + 0,02 _	1,50 + 0,13 _
Total	38	1081 + 50 _	4,8 + 0,2 _	1,2 + 0,07 _	0,60 + 0,03 _	6,6 + 0,2 _	2,13 + 0,18 _	1,03 + 0,05 _

Tabelle 1: Körpergewicht der Katzen und Eigenschaften der verwendeten Papillarmuskeln bei zwei Versuchsserien (A. = auxotonische Registrierung; I. = isometrische Registrierung).

Nach Versuchsende wurden Muskellänge und Durchmesser unter dem Mikroskop gemessen. Anschließend wurden die Präparate gewogen, nachdem sie unter standardisierten Bedingungen für 90 sec zwischen Blaubandfilterpapier und zwei Glasplatten bei einer Belastung von 280 g abgepresst worden waren. Danach wurden die Muskeln über 24 Stunden bei 100°C getrocknet und erneut gewogen. Die ermittelten Gewichte finden sich als Feuchtgewichte bzw. als Trockengewichte in Tabelle 1. Muskelquerschnitt und -volumen errechneten sich aus den Meßgrößen Länge und Durchmesser. Die Querschnittsfläche bei runden Papillarmuskeln wurde aus der Dicke nach der Formel πr^2 , bei ovalen Muskeln nach der Formel $\pi a \times b$ berechnet (r = Radius; a = großer Halbdurchmesser; b = kleiner Halbdurchmesser).

2.2. Lösungen, Substanz:

Als Badlösung wurde eine Tyrodelösung verwendet, die an jedem Versuchstage frisch hergestellt wurde. Ihre Zusammensetzung war folgende (Angaben in mM): NaCl 136,9; KCl 5,4; $MgCl_2$ 1,05; NaH_2PO_4 0,42; $NaHCO_3$ 11,9; $CaCl_2$ 1,8. Pro Liter der Tyrodelösung wurde je ein Gramm Glucose sowie 50 mg Ascorbinsäure zur Stabilisierung des Adrenalins zugesetzt. Ascorbinsäure selbst beeinflusste die Kontraktionskraft nicht.

Als Substanz wurde Adrenalinbitartrat, linksdrehend ($MG = 333,4$) der Farbwerke Hoechst verwendet.

Adrenalin wurde in einer Konzentration von $3 \times 10^{-3} M$ in Aqua dest. gelöst. Durch Zugabe von 1 n-HCL Lösung (2 ml/50 ml Lösung) konnte diese Lösung bei einer Temperatur von 0°C mehrere Wochen lang aufbewahrt

werden. Für jeden Versuchstag wurden aus dieser Stammlösung wässrige Verdünnungen hergestellt, die den Badlösungen direkt zugegeben wurden. Das Volumen der in das Organbad pipettierten Adrenalinlösungen machte nicht mehr als 1% der Badflüssigkeit aus.

Die Badtemperatur betrug 35°C . Sämtliche Badlösungen wurden mit Carbogen (95% O_2 und 5% CO_2) kontinuierlich durchperlt; ihr pH-Wert betrug 7,4.

Beim Wechseln von einer Konzentration zur anderen wurden die Bäder innerhalb von zwei Sekunden ausgewechselt. Die beiden Bäder waren hierzu nebeneinander auf einem Stativ montiert und wurden durch Lösen einer Schraube über eine Drehvorrichtung ausgewechselt. Die Austauschlösungen wurden vor dem Umsetzen erwärmt und begast.

2.3. Versuchsaufbau

Der Papillarmuskel wurde an einer Muskelhalterung in das Organbad gebracht, das mit 50 ml Tyrodelösung gefüllt war und ständig mit Carbogen durchperlt wurde. Zwei im Abstand von 5 mm an der Muskelhalterung angebrachte Platinelektroden dienten der Muskelreizung.

a) auxotonische Versuchsanordnung:

Bei der auxotonischen Versuchsanordnung waren die Muskeln an beiden Enden mittels eines Seidenfadens befestigt: das muskuläre Ende des Präparats wurde über einen Doppelfaden von 4 - 5 mm Länge an das untere Teil der Muskelhalterung angeknüpft, während das sehnige

Muskelende mittels eines 20 cm langen Fadens an einem Dehnungsmeßstreifen vom Typ Grass Ft .03 befestigt wurde.

Die Auslenkung des Dehnungsmeßstreifens betrug 0,4 mm/g. Bei dieser Methode enthielt die Muskelzuckung und ihre Übertragung also eine Wegkomponente, die durch die Dehnbarkeit des Seidenfadens und die Auslenkung des Dehnungsmeßstreifens bedingt war.

b) isometrische Versuchsanordnung

Um den Muskel möglichst isometrisch kontrahieren zu lassen, wurden Veränderungen an der Apparatur vorgenommen: so wurde das muskuläre Ende der Papillarmuskeln direkt durch eine Klemmvorrichtung in die Muskelhalterung eingeschraubt und das sehnige Ende des Muskels direkt an einen geraden, 0,5 mm dicken und 18 cm langen Draht gebunden. Dieser stellte die Übertragung der Muskelaktion auf einen induktiven, mechanoelektrischen Differenztransformator (W. Fleck) her. Die Konstruktion des Differenztransformators ermöglichte im Gegensatz zum Dehnungsmeßstreifen eine Registrierung der Muskelkraft ohne wesentliche Eigenauslenkung (etwa 0,005 mm/g).

Die Kontraktionen wurden mit einem Direktschreiber (Hellige Helco Scriptor) aufgezeichnet. Der Papiervorschub betrug 0,1 mm/sec bei ständiger Registrierung; Einzelkontraktionen wurden mit einer Geschwindigkeit von 100 mm/sec vorgenommen.

2.4. Vorspannung, Reizung, Äquilibration

Die Papillarmuskeln wurden zunächst mit 500 mg vorgespannt und ohne elektrische Reizung für 10 min in der Tyrodelösung belassen. Die anschließende Reizung (Grass-Reizgerät S 6) erfolgte mit Rechteckimpulsen von 5 msec Reizdauer und einer Reizfrequenz von 0,2 Hz. Die Reizstärke lag 10% über der Reizschwelle.

Die Vorspannung des elektrisch gereizten Papillarmuskels wurde solange gesteigert, bis es zu keiner Kontraktionszunahme mehr kam. Die Vorspannung entsprach damit dem Maximum des Längen-Spannungs-Diagramms. In der Tabelle 1 ist sie als "diastolische Spannung" aufgeführt. Während des Versuchs wurde diese Spannung nicht mehr verändert. Die Muskeln kontrahierten 30 min in der Tyrodelösung, bevor Einzelkontraktionen aufgezeichnet wurden.

2.5. Konzentrationswirkungskurven

Am Ende der Äquilibrationszeit von 30 min in Tyrodelösung wurden Einzelkontraktionen aufgezeichnet. Die dadurch erhaltenen Kontrollwerte der einzelnen Parameter sind in der Tabelle 2 dargestellt. Der gefundene Kraftwert befindet sich auch in Tabelle 1 als "systolische Spannung".

Nach Aufzeichnung der Kontrollkontraktionen wurde den Bädern Adrenalinlösung zugegeben. Die Einwirkzeit bei jeder Konzentration betrug 15 min. Danach erfolgte wieder eine Einzelkontraktionsmessung.

Serie	N	Kraft (g/mm^2)	Anstiegs- zeit (msec)	Erschlaffungs- zeit (msec)	Anstiegsgeschwindigkeit mittlere ($\text{g/mm}^2 \times \text{sec}$)	Erschlaffungsgeschwindigkeit mittlere ($\text{g/mm}^2 \times \text{sec}$)	maximale
A.	18	1,03	193	168	4,84	7,27	9,68
		$\pm 0,86$	± 7	± 6	$\pm 0,19$	$\pm 0,36$	$\pm 0,76$
I.	20	2,927	186	215	14,27	21,64	20,71
		$\pm 0,119$	± 4	± 8	$\pm 0,57$	$\pm 1,03$	$\pm 1,06$

Tabelle 2: Parameter der auxotonisch (A.) und der isometrisch (I.) registrierten Kontraktionskurven von elektrisch gereizten (Frequenz 0,2 Hz) Katzenpapillarmuskeln vor Gabe von Adrenalin (entsprechend Kontrolle 1 = K_1 -Werte in den Abbildungen 2 bis 5).

Insgesamt wurde Adrenalin in 6 Endkonzentrationen (Konzentrationen in der Badlösung) von $3 \times 10^{-8} \text{ M}$ bis 10^{-5} M untersucht, wobei zwischen den einzelnen Konzentrationen die Substanz nicht ausgespült wurde. Die Muskeln wurden nach 15 min in das nächste Organbad mit der nächst höheren Lösung umgesetzt.

An die letzte Adrenalinkonzentration schloß sich eine Spülphase in substanzfreier Tyrodelösung von 30 min Dauer an, in der die Muskeln zum Zeitpunkt 0 dreimal und nach 15 min einmal mit Tyrodelösung gespült wurden. Die letzte Einzelkontraktion wurde nach 30 min Spüldauer aufgezeichnet. Die erhaltenen Werte wurden als K_2 -Werte bezeichnet. Die Gesamtversuchsdauer betrug somit etwa drei Stunden pro Muskel.

2.6. Mechanogramm, Auswertung

Die Auswertung der Adrenalineffekte erfolgte durch Aufzeichnung der Einzelkontraktionskurven und Bestimmung folgender Parameter (Abb. 1):

- a) Kraft (F in g)
- b) Anstiegszeit (t_1 in msec) = Zeit zwischen Beginn und Maximum der Kontraktion
- c) Erschlaffungszeit (t_2 in msec) = Zeit zwischen Maximum und Ende der Kontraktion
- d) maximale Anstiegsgeschwindigkeit (T_1 in g/sec) = Steigung der Tangente, die an den steilsten Teil der ansteigenden Kontraktionskurve gelegt ist

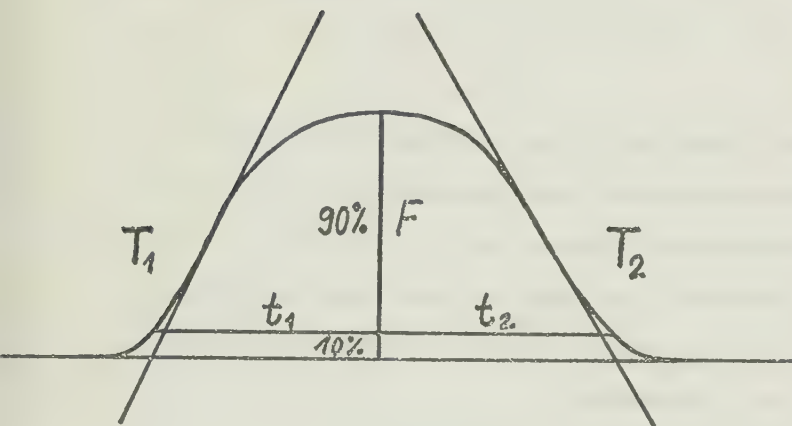


Abb. 1:

Schematische Zeichnung der Kontraktionskurve zur Erläuterung der Meßgrößen.

F = Kraft in g

t_1 = Anstiegszeit in sec

t_2 = Erschlaffungszeit in sec

T_1 = maximale Anstiegsgeschwindigkeit in g/sec

T_2 = maximale Erschlaffungsgeschwindigkeit in g/sec

e) maximale Erschlaffungsgeschwindigkeit (T_2 in g/sec) = Steigung der Tangente, die an den steilsten Teil der abfallenden Kontraktionskurve gelegt ist.

t_1 und t_2 wurden bei 10% des Kontraktionsmaximums gemessen, um Ablesefehler durch die flache Annäherung der Kontraktionskurve an die Grundlinie zu vermeiden.

Die Meßgrößen F , T_1 und T_2 wurden zusätzlich auf den Muskelquerschnitt bezogen; sie werden also als g/mm^2 (F) bzw. $\text{g/mm}^2 \times \text{sec}$ (T_1 und T_2) angegeben.

Die mittlere Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit entspricht dem Quotienten aus 9/10 der Kraft und Anstiegs- bzw. Erschlaffungszeit.

2.7. Statistische Auswertung

a) Datenbeschreibung:

In jeder der beiden (auxoton, isometrisch) Versuchsreihen wurde für die verschiedenen untersuchten muskelmechanischen Parameter bei jeder einzelnen Wirkstoffkonzentration das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) und der Standardfehler des Mittelwertes berechnet.

Die bei Verbinden benachbarten Punkte durch Streckenzüge erhaltenen Durchschnittsprofile sind in den Abbildungen 2 bis 5 dargestellt, wobei die entsprechenden Standardfehler der Mittelwerte durch Intervalle entsprechender Länge veranschaulicht werden.

b) Statistische Analyse

Um zu überprüfen, ob die zwischen Paaren entsprechender Profile gefundenen Unterschiede größer sind als auf Grund "zufälliger", durch die Auswahl von Stichproben begrenzten Umfanges bedingter Gegebenheiten erwartet werden kann, und d.h. als statistisch signifikant angesehen werden dürfen, benutzen wir die von Morrison (1967, Kap. 4.7) beschriebene Methode der "Profilanalyse für zwei unabhängige Gruppen". Mit Hilfe dieses Testverfahrens, das, vereinfacht gesagt, als eine multivariate Verallgemeinerung des häufig sogenannten "Student'schen t-Test" zu betrachten ist, prüften wir für jeden Meßtemperatur und für jede der benutzten Substanzkonzentrationen die folgenden Hypothesen:

- (1) Die Konzentrationswirkungsprofile mit auxotonischer und isometrischer Registrierungsmethode verlaufen parallel.
- (2) Die Konzentrationswirkungsprofile mit auxotonischer und isometrischer Registrierungsmethode sind punktweise identisch.

Da die zweite Hypothese offenbar die erste impliziert, wurde jene nur in den Fällen getestet, wo die Prüfung der Parallellitätshypothese deren Annahme ergeben hatte. Die bei dem hier verwendeten statistischen Testverfahren benötigte Prüfstatistik ist die sogenannte Hotellingsche T^2 -Statistik, zu der sich eine einfache lineare Funktion angeben läßt, welche beu Zutreffen der jeweiligen Hypothese einer F - Verteilung mit entsprechend zu wählenden Parametern folgt, so daß sich die gesuchte Irrtumswahrschein-

lichkeit bei Kenntnis des Wertes der Prüfgröße unmittelbar aus einer geeigneten Tabelle (vergl. etwa Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage, S. 40 ff.) ablesen läßt.

Bei der Darstellung der Resultate der nach dem skizzierten Verfahren durchgeführten statistischen Analyse der Beobachtungsdaten werden Abweichungen von der bei Gültigkeit der jeweils unter Betracht stehenden Hypothese zu erwartenden Meßwertverteilungen dann als "signifikant" bezeichnet, wenn sich im Signifikanztest eine Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 0,025 (2,5%) ergeben hat.

Unberücksichtigt bei der Profilanalyse blieben die Parameter mittlere Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit, da es sich bei diesen Parametern um Größen handelt, die sich über einfache Rechengänge direkt aus anderen statistisch geprüften Parametern ergaben.

Die Werte der Prüfstatistik und die Ergebnisse der Analyse finden sich zusammengefaßt in Tab. 3.

3. ERGEBNISSE

3.1. Wirkung von Adrenalin auf die verschiedenen Parameter des Muskelmechanogramms des Katzenpapillamuskels

Der Einfluß von Adrenalin auf den Kontraktionsablauf des elektrisch gereizten Katzenpapillarmuskels wurde in einem Konzentrationsbereich von 3×10^{-8} bis 10^{-5} M Adrenalin untersucht.

Die Konzentrationswirkungskurven wurden kumulativ ermittelt, d.h. zwischen den einzelnen Konzentrationen von Adrenalin wurde die Substanz nicht ausgespült. Dargestellt wurden die absoluten Mittelwerte der verschiedenen Parameter bei den sechs untersuchten Konzentrationen und den beiden Kontrollen K_1 und K_2 .

In den Abbildungen 2 bis 5 sind die Kurven mit den verschiedenen Parametern des Muskelmechanogramms dargestellt. Die mit Adrenalin erhobenen Befunde, die in qualitativer Hinsicht bei beiden Registrierarten gleich waren, lassen sich folgendermaßen beschreiben:

Adrenalin führte zu einer deutlichen Zunahme der Kontraktionskraft (Abb. 2). Die Kraftzunahme zeigte sich gegenüber dem Kontrollwert schon bei einer Konzentration von 3×10^{-8} M Adrenalin und ließ sich bis zur höchsten Konzentration von 10^{-5} M Adrenalin steigern.

Die Zunahme der Kontraktionskraft ging einher mit einer deutlichen Zunahme der Anstiegsgeschwindigkeit (Abb. 3). Die Geschwindig-

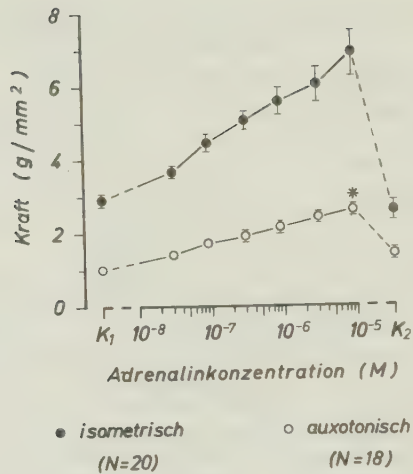


Abb. 2

Wirkung von Adrenalin (3×10^{-8} bis 10^{-5} M) auf die Kontraktionskraft elektrisch gereizter Katzenpapillarmuskeln bei isometrischer (geschlossene Symbole ● - ●) und auxotonischer Registrierung (offene Symbole ○ - ○).

Ordinate: Kontraktionskraft in g/mm^2 unmittelbar vor Adrenalinzugabe (Kontrolle 1 = K_1), während der Einwirkung sowie 30 min nach Ausspülen von Adrenalin (Kontrolle 2 = K_2).

Abszisse: (log. Maßstab) Konzentration (M) von Adrenalin

N : 20 (●) ; 18 (○ : 13 bei *)

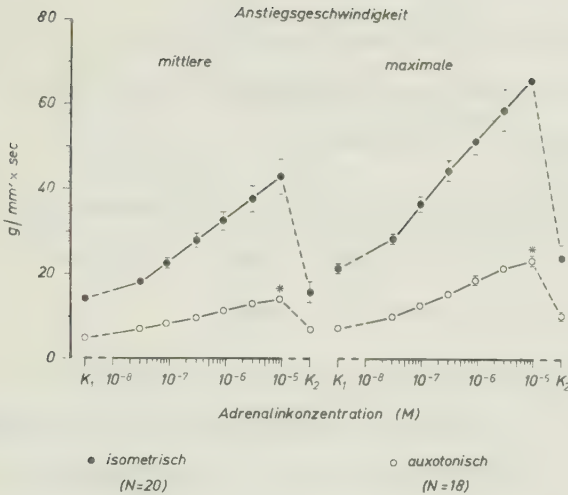


Abb. 3

Wirkung von Adrenalin (3×10^{-8} bis 10^{-5} M) auf die Anstiegsgeschwindigkeit der Kontraktion bei elektrisch gereizten Katzenpapillamuskeln bei isometrischer (geschlossene Symbole ● - ●) und auxotonischer Registrierung (offene Symbole ○ - ○).

Ordinate: Anstiegsgeschwindigkeit in g/mm² x sec unmittelbar vor Zugabe von Adrenalin (Kontrolle 1 = K₁), während der Einwirkung sowie 30 min nach Ausspülen von Adrenalin (Kontrolle 2 = K₂).

Abszisse: (log. Maßstab) Konzentration (M) von Adrenalin

N : 20 (●); 18 (○; 13 bei ★)

keitszunahme begann wie der positiv inotrope Effekt bei $3 \times 10^{-8} \text{ M}$ und war bei 10^{-5} M am ausgeprägtesten.

Die Anstiegszeit (Abb. 4 links) wurde durch Adrenalin verkürzt, während eine Veränderung der Erschlaffungszeit (Abb. 4 rechts) durch Adrenalin nicht nachweisbar war.

Die Erschlaffungsgeschwindigkeit (Abb. 5) der Muskelkontraktion war unter dem Einfluß von Adrenalin erhöht. Der Kurvenverlauf verhält sich wie bei der Anstiegsgeschwindigkeit.

Beim Vergleich der K_1 - Werte (vor Zugabe von Adrenalin) und K_2 - Werte (nach halbstündigem Spülen) geht aus den Abbildungen weiter hervor, daß die Adrenalinwirkung bei allen Testgrößen nach halbstündigem Spülen in adrenalinfreier Tyrodelösung vollständig reversibel war.

3.2. Vergleich der muskelmechanischen Parameter bei isometrischer und auxotonischer Registrierung unter dem Einfluß von Adrenalin

Um die Frage beantworten zu können, inwieweit die Registriertechnik einen Einfluß auf die verschiedenen Parameter der Muskelkontraktion und auf die Adrenalinwirkung hat, wurden zwei verschiedene Versuchsserien durchgeführt.

Die isometrische Registrierung zeichnete sich dadurch aus, daß der Muskel so befestigt wurde, daß eine Registrierung der Meßgrößen ohne wesentliche Eigenauslenkung des Aufnahmesystems möglich war.

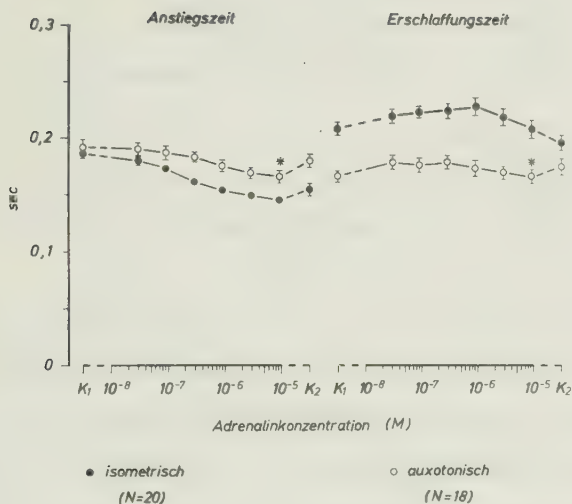


Abb. 4

Wirkung von Adrenalin (3×10^{-8} bis 10^{-5} M) auf die Anstiegszeit (links) und die Erschlaffungszeit (rechts) der Kontraktion bei elektrisch gereizten Katzenpapillarmuskeln bei isometrischer (geschlossene Symbole ● - ●) und auxotonischer Registrierung (offene Symbole ○ - ○).

Ordinate: Anstiegs- und Erschlaffungszeit in sec unmittelbar vor Zugabe von Adrenalin (Kontrolle 1 = K_1), während der Einwirkung sowie 30 min nach Ausspülen von Adrenalin (Kontrolle 2 = K_2).

Abszisse: (log. Maßstab) Konzentration (M) von Adrenalin.

N : 20 (●) ; 18 (○ ; 13 bei ★)

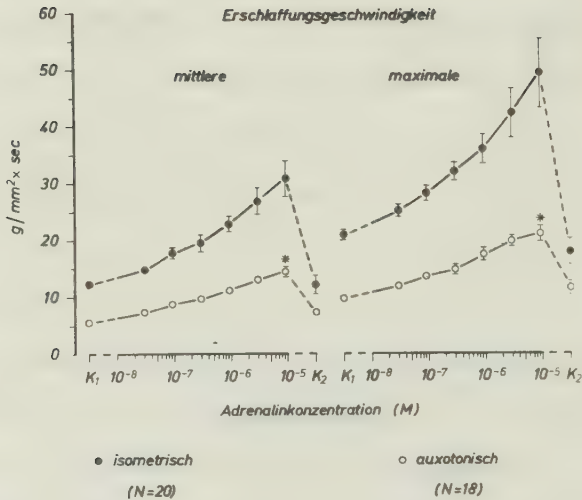


Abb. 5

Wirkung von Adrenalin (3×10^{-8} bis 10^{-5} M) auf die Erschlaffungsgeschwindigkeit der Kontraktion bei elektrisch gereizten Katzenpapillarmuskeln bei isometrischer (geschlossene Symbole ● - ●) und auxotonischer Registrierung (offene Symbole ○ - ○).

Ordinate: Erschlaffungsgeschwindigkeit in g/mm² x sec unmittelbar vor Adrenalinzugabe (Kontrolle 1 = K₁), während der Einwirkung sowie 30 min nach Ausspülen von Adrenalin (Kontrolle 2 = K₂).

Abszisse: (log. Maßstab) Konzentration (M) von Adrenalin

N : 20 (●) ; 18 (○ ; 13 bei ★)

Bei der auxotonischen Registriermethode wurde ein Dehnungsmeßstreifen verwendet und der Muskel über einen Seidenfaden mit dem Dehnungsmeßstreifen und der Muskelhalterung verbunden. Diese Apparatur beinhaltete also eine Wegkomponente bei der Übertragung der Muskelaktion. In den Abbildungen 2 bis 5 sind die Kurven der isometrischen Registrierung mit geschlossenen Symbolen und die Kurven der auxotonischen Registrierung mit offenen Symbolen dargestellt.

a. Ergebnisse der statistischen Analyse

Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in der Tabelle 3 wiedergegeben. Die statistische Analyse ergab bei den Parametern 1 (Kontraktionskraft) und 2 (Anstiegsgeschwindigkeit) eine Ablehnung der Hypothese 1, d.h. die Konzentrations-Wirkungs-Profile bei auxotonischer und isometrischer Registriermethode verlaufen nicht parallel und sind damit auch nicht identisch.

Bei den Parametern 2 (Anstiegszeit), 4 (Erschlaffungszeit) und 5 (Erschlaffungsgeschwindigkeit) mußte die Hypothese 1 angenommen werden. Es lag damit die Parallelität der Konzentrations-Wirkungs-Profile vor. Die Hypothese 2 war bei den Parametern 2 (Anstiegszeit) und 5 (Erschlaffungsgeschwindigkeit) abzulehnen, d.h. die Konzentrations-Wirkungs-Profile der Anstiegszeit und Erschlaffungsgeschwindigkeit bei isometrischer und auxotonischer Registrierung verhalten sich parallel, sind aber nicht identisch. Die punktweise Identität der Profile lag nur bei der Erschlaffungszeit vor.

Parameter	geprüfte Hypothesen	Stichprobenumfang	Zahl der Beobachtungen pro Präparat	Wert der Teststatistik	Zahl der Freiheitsgrade ($\nu_1; \nu_2$)	Nächstgelegenes Quantil d. tabell. F-Verteilung ($\nu_1; \nu_2$)	Irrtumswahrscheinlichkeit
Kraft	Hypothese (1)	N=18; N=20	7	7,404	6;31	3,95	0,005 s.
	Hypothese (2)	-	-	-	-	-	-
Anstiegszeit	Hypothese (1)	N=18; N=20	7	2,708	6;31	2,87	> 0,025 n.s.
	Hypothese (2)	N=18; N=20	7	3,405	6;31	3,30	0,01 s.
Maximale Anstiegs- geschwindigkeit	Hypothese (1)	N=18; N=20	7	5,560	6;31	3,95	0,005 s.
	Hypothese (2)	-	-	-	-	-	-
Erschlaf- fungszeit	Hypothese (1)	N=18; N=20	7	2,533	6;31	2,87	> 0,025 n.s.
	Hypothese (2)	N=18; N=20	7	2,646	6;31	2,75	> 0,025 n.s.
Maximale Erschlaf- fungs- geschwindigkeit	Hypothese (1)	N=18; N=20	7	2,093	6;31	1,98	0,1 n.s.
	Hypothese (2)	N=18; N=20	7	12,813	6;31	3,74	0,005 s.

Tabelle 3: Zusammenstellung der Ergebnisse der statistischen Analyse

(s. = signifikant; n.s. = nicht signifikant)

b. Beschreibung der Konzentrationswirkungskurven

Die unter dem Einfluß von Adrenalin ermittelten Konzentrationswirkungskurven bei isometrischer und auxotonischer Registrierung lassen sich also folgendermaßen beschreiben:

Sowohl bei isometrischer als auch bei auxotonischer Registrierung führte Adrenalin zu einer Zunahme der Kontraktionskraft (Abb. 2). Die Kurven verlaufen nicht parallel, wie aus der Abbildung zu entnehmen ist. Die Kurve der isometrischen Registrierung verläuft oberhalb der auxotonischen: die Wirkung von Adrenalin auf die Kontraktionskraft war bei isometrischer Registrierung also größer. Auch die Ausgangskraft (K_1) vor Zusatz von Adrenalin war bei isometrischer Registrierung größer als bei auxotonischer.

Wie bei der Kraft verlaufen auch die isometrisch und auxotonisch erhaltenen Kurven der Anstiegsgeschwindigkeit (Abb. 3) nicht parallel. Somit ergab sich auch bei der Anstiegsgeschwindigkeit ein Einfluß der verschiedenen Registriermethoden. Wiederum war sowohl der Effekt von Adrenalin als auch die Ausgangslage bei der isometrischen Registrierung stärker als bei der auxotonischen.

Die Anstiegszeit ist in der Abbildung 4 links dargestellt. Bei beiden Registriermethoden kam es unter Adrenalinzufluß zu einer Abnahme der Anstiegszeit. Die Anstiegszeiten der Muskelkontraktion vor Zugabe von Adrenalin (K_1 - Werte) liegen dicht beieinander, jedoch kann eine

geringfügig verlängerte Anstiegszeit bei auxotonischer Registrierung gegenüber der isometrischen festgestellt werden.

Beide Kurven verlaufen parallel zueinander, so daß die Wirkung von Adrenalin bei beiden Registrierarten gleich war.

Die Erschlaffungszeit (Abb. 4 rechts) wurde durch Adrenalin nicht beeinflußt. Beim Vergleich der Konzentrations- Wirkungsprofile bei isometrischer und auxotonischer Registrierung zeigte sich ein paralleler Kurvenverlauf, d.h. der Effekt von Adrenalin auf die Erschlaffungszeit wurde durch die Art der Registrierung nicht beeinflußt.

Auf die Ausgangslage der Erschlaffungszeit (K_1 - Werte) konnte ebenfalls kein Einfluß der Registriertechnik festgestellt werden. Die Kontrollwerte liegen optisch zwar weiter auseinander, der verwendete statistische Test ergab jedoch die punktweise Identität der Profile.

Das bedeutet, daß die Ansteigszeit vor Adrenalingabe bei auxotonischer Registrierung länger war als bei isometrischer. Bei der Erschlaffungszeit dagegen hatte die Art der Registrierung nicht nur auf die Adrenalinwirkung, sondern auch auf die Ausgangslage keinen signifikanten Einfluß.

Die Konzentrations-Wirkungsprofile der Erschlaffungsgeschwindigkeit (Abb. 5) verlaufen parallel, aber nicht identisch. Die Wirkung von Adrenalin war bei beiden Registrierarten also gleich; der unterschiedliche Kurvenverlauf ist auf die bei isometrischer Registrierung größere Ausgangslage zurückzuführen.

4. DISKUSSION

4.1. Einführung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Adrenalin auf verschiedene muskelmechanische Parameter (Kraft, Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit, Anstiegs- und Erschlaffungszeit) untersucht. Um die Konzentrationsabhängigkeit der Adrenalineffekte auf die verschiedenen Parameter der Muskelkontraktion darstellen zu können, wurde der Adrenalineinfluß in einem Konzentrationsbereich von $3 \times 10^{-8} \text{ M}$ bis 10^{-5} M untersucht.

Da die Bestimmung der isometrischen Kontraktionskurve eine zuverlässige und einfache Methode darstellt (Reiter, 1972), um Informationen über die Wirkungsweise inotrop wirkender Substanzen zu gewinnen, wurden die Einzelkontraktionen unter möglichst isometrischen Bedingungen registriert. Ähnliche isometrische Bedingungen wurden in früheren Arbeiten verwendet (Kavalier und Morad, 1966; Morad und Rolett, 1972).

Um Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Autoren (z.B. Reiter und Schöber, 1965) ziehen zu können, die offenbar keine streng isometrische Registriertechnik (z.B. keinen induktiven Kraftumwandler) benutzten, wurde eine zweite Versuchsreihe durchgeführt, die eine auxotonische Muskelkontraktion zuließ. Die Versuchsreihen wurden an isolierten Katzenpapillarmuskeln durchgeführt. Katzenpapillarmuskeln sind zur Untersuchung inotrop wirkender Substanzen deshalb besonders geeignet, weil bei ihrer Entnahme wenig Muskelfasern zerstört werden und der

Faserverlauf insgesamt paralleler als an anderen Herzmuskelpräparaten ist (Thorp, 1967).

4.2. Einfluß von Adrenalin auf die Parameter der Muskelkontraktion

Unter der Einwirkung von Adrenalin kam es gegenüber dem Kontrollwert in normaler Tyrodelösung zu einer konzentrationsabhängigen Zunahme der Muskelkraft. Die resultierende Konzentrationswirkungsbeziehung zeigte im Bereich von $3 \times 10^{-8} \text{ M}$ bis 10^{-5} M einen geradlinigen Verlauf.

Die Zunahme der Kontraktionskraft ging einher mit einer Zunahme der Anstiegsgeschwindigkeit, was sich im steileren Verlauf der Einzelkontraktionen unter zunehmenden Adrenalinkonzentrationen bemerkbar machte. Dieser Effekt wurde von Reiter (1972) als "positiv klinotrop" bezeichnet.

Hinsichtlich des Adrenalineinflusses auf die Anstiegszeit der Muskelkontraktion konnte eine Verkürzung festgestellt werden. Dagegen war eine Veränderung der Erschlaffungszeit unter unseren experimentellen Bedingungen nicht nachweisbar.

Die Erschlaffungsgeschwindigkeit wurde durch Adrenalin deutlich erhöht. Der Verlauf der Konzentrationswirkungskurve verhielt sich wie bei der Anstiegsgeschwindigkeit.

Die Zunahme der Kontraktionskraft unter dem Einfluß von Adrenalin wurde in zahlreichen Arbeiten an Herzmuskelpräparaten verschiedener Spezies nachgewiesen (s. Reiter, 1972). Unter diesen Arbeiten finden

finden sich sowohl Untersuchungen an Kaninchénpapillarmuskeln (Rolett, 1974) und Meerschweinchenpapillarmuskeln (Reiter und Schöber, 1965), als auch an "Katzenventrikelpreparaten" (Morad, 1966) und Katzenpapillarmuskeln (Krop, 1944; Lee und Yu, 1964; Kavalier und Morad, 1966; Morad und Rolett, 1972).

Die Steigerung der Anstiegsgeschwindigkeit der Einzelkontraktion gleichzeitig mit der Zunahme der Muskelkraft findet sich in den Arbeiten von Reiter und Schöber (1965), Kavalier und Morad (1966) sowie Morad und Rolett (1972). Bei Übereinanderprojektion der Einzelkontraktionen der Muskeln stellt sich der steilere Verlauf der Kontraktionskurve mit zunehmender Adrenalinkonzentration besonders deutlich dar (s. z.B. Abb. 1 bei Reiter und Schöber, 1965).

Eine Zunahme der Erschlaffungsgeschwindigkeit der Muskelkontraktion zeigen die registrierten Einzelkontraktionen in den Untersuchungen von Reiter und Schöber (1965) und Kavalier und Morad (1966).

Der frühere Beginn der Muskeler schlaffung, d.h., die Verkürzung der Anstiegszeit unter dem Einfluß von Adrenalin wurde ebenfalls mehrfach nachgewiesen; bei diesem Parameter sind die Ergebnisse anderer Autoren jedoch nicht einheitlich. Bei Reiter und Schöber (1965) verkürzt Adrenalin in einer Konzentration von $4,8 \times 10^{-8}$ M die Anstiegszeit signifikant bei einer Badtemperatur von 25°C bei allen Ca^{++} -Konzentrationen zwischen 0,4 und 12,8 mM. Bei 35°C dagegen wird die Anstiegszeit durch $3,8 \times 10^{-8}$ und $1,5 \times 10^{-7}$ M Adrenalin nicht

nennenswert beeinflußt.

In den Untersuchungen von Kavalier und Morad (1966) konnte die Verkürzung der Anstiegszeit unter Adrenalineinwirkung am Katzenpapillarmuskel bei einer Temperatur von 28°C unter einer Reizfrequenz von 15/min nachgewiesen werden.

In der Arbeit von Morad (1966) tritt der frühere Beginn der Muskelererschaffung bei kleinen Reizfrequenzen und niedriger Temperatur (28°C) auf, bei höherer Temperatur (36°C) ist dieser Effekt jedoch verkleinert oder abwesend. Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Adrenalinwirkung auf die Anstiegszeit der Muskelkontraktion finden sich auch in der Untersuchung von Morad und Rolett (1972), in der eine adrenalinbedingte Verkürzung der Anstiegszeit auch nur bei niedrigen Reizfrequenzen (12/min) und bei Hypothermie (26°C) deutlich ausgeprägt war.

Hinsichtlich der Adrenalinwirkung auf die Erschlaffungszeit der Kontraktion sind die Befunde anderer Autoren folgende:

Abb. 2 der Arbeit von Kavalier und Morad (1966) zeigt eine Verkürzung der Erschlaffungszeit bei einer Badtemperatur von 28°C und einer Reizfrequenz von 15/min. Die Untersuchungen wurden an Katzenpapillarmuskeln durchgeführt. Die Registrierung erfolgte annähernd isometrisch. Reiter und Schöber (1965) fanden eine Verkürzung der Erschlaffungszeit bei einer Konzentration von $4,8 \times 10^{-8}$ M Adrenalin. Als Versuchsobjekt diente der Meerschweinchenpapillarmuskel, die Badtemperatur betrug 25°C . Die Verkürzung der Erschlaffungszeit zeigte sich aber

nur bei Ca^{++} - Konzentrationen von 1,6 - 12,8 mM, während es bei niedrigen Ca^{++} - Konzentrationen (0,2 - 0,4 mM) zu einer Verlängerung der Erschlaffungszeit kam. Bei 35°C wurde die Erschlaffungszeit durch Adrenalin ($1,5 \times 10^{-7} \text{ M}$) bei Ca^{++} - Konzentrationen über 0,8 mM verkürzt.

Morad und Rolett (1972) fanden bei einer Reizfrequenz von 12/min und einer Temperatur von 26°C eine Verkürzung der Erschlaffungszeit durch Adrenalin, die bei Steigerung der Reizfrequenz und der Badtemperatur (36°C) abnahm bzw. verschwand.

Insgesamt gesehen stimmen die eigenen Ergebnisse mit denjenigen der Literatur also weitgehend überein. Unterschiede fanden sich nur hinsichtlich der Erschlaffungszeit, die in der vorliegenden Arbeit durch Adrenalin nicht verkürzt wurden. Dieses Ergebnis kann im wesentlichen damit erklärt werden, daß bei unterschiedlichen Versuchstemperaturen gearbeitet wurde. Eine deutliche Verkürzung der Erschlaffungszeit haben auch die zitierten Autoren in Gegenwart von Adrenalin nur bei Hypothermie, nicht jedoch bei 35°C gefunden. Da die erwähnten Untersuchungen teilweise unter nicht-isometrischen (Reiter und Schöber, 1965), teilweise unter isometrischen Bedingungen (Kavalier und Morad, 1966; Morad und Rolett, 1972) durchgeführt wurden, dürfte die Art der Registrierung in diesem Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung sein. Auf diesen Punkt wird in Kapitel 4.4 noch näher eingegangen.

4.3. Vergleich der isometrischen und auxotonischen Registrier- methode anhand der Kontrollwerte der Muskelkontraktion

In der angegebenen Literatur finden sich quantitative und z.T. auch qualitative Unterschiede der mechanischen Adrenalineffekte am Herzen. Dabei ließ sich bisher nicht unterscheiden, ob hierfür unterschiedliche Versuchsbedingungen oder unterschiedliche Registriertechniken verantwortlich sind. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit zwei Versuchsserien unter identischen Bedingungen mit verschiedenen Registriertechniken durchgeführt.

Da nach heutiger Meinung ein inotroper Effekt nur bei möglichst isometrischen Bedingungen gemessen werden sollte (Reiter, 1972), wurde bei der Aufzeichnung der Muskelkontraktion eine Apparatur verwendet, die kaum eine Längenänderung des Muskels während der Einzelzuckung zuließ.

Zum Vergleich wurden die Parameter einer auxotonischen Muskelkontraktion untersucht, bei der die Registrierung eine Längenänderung in begrenztem Maß zuließ.

Schon beim Vergleich der Ausgangswerte (K_1 -Werte) der Kraft vor Zugabe von Adrenalin zeigte sich ein Einfluß der Registriermethode: die gemessene Ausgangskraft vor Zugabe von Adrenalin war bei isometrischer Registrierung deutlich größer als bei der auxotonischen Messung. Dieser Befund läßt sich folgendermaßen erklären: im Längenspannungsdiagramm fällt die Kurve der isometrischen Maxima nicht mit

der Kurve der auxotonischen Maxima zusammen, sondern verläuft bei gleichen Muskellängen stets im Bereich höherer Spannungen als die Kurve der isotonischen Maxima (Reichel, 1960). Die isotonische Komponente ergab sich durch die mögliche Längenänderung des Muskels bei der auxotonischen Registrierung, wie sie die Dehnung des Fadens bei der Muskelaufhängung und die Auslenkung des Dehnungsmeßstreifens erlaubte. Sowohl bei der Dehnung des Fadens als auch bei der Auslenkung des Dehnungsmeßstreifens muß der Muskel Kraft aufwenden, die der endgültig registrierten Kraft verloren geht. Bei der isometrischen Methode konnten diese Faktoren weitgehend vermieden werden. Durch die starre Aufhängung mittels Drähten und durch die Verwendung des Differenztransformators mit einer geringen Auslenkung wurde der Kraftverlust entsprechend geringer. Somit war die registrierte Muskelkraft bei der isometrischen Methode größer.

Ein Einfluß der Registriertechnik konnte auch bei der Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit verzeichnet werden. Die Kontrollwerte der Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit lagen bei der isometrischen Registrierung höher, wie die Abbildungen 3 und 5 zeigen.

Hierfür kann die Trägheit des auxotonischen Registriersystems verantwortlich gemacht werden. Die schnellen Muskelaktionen werden durch die große Wegkomponente bei der Übertragung der Muskelzuckung auf das Registriergerät nur verzögert registriert.

Ein geringer Einfluß der Registriertechnik zeigte sich bei den Ausgangswerten der Anstiegszeit der Muskelkontraktion. Die K_1 -Werte liegen dicht beieinander, doch konnte eine geringfügig verkürzte Anstiegszeit bei isometrischer Registrierung festgestellt werden.

Hierfür kann wieder die Trägheit des in der auxotonischen Registriertechnik enthaltenen Hebelsystems verantwortlich gemacht werden, die sich besonders bei schnellen Muskelkontraktionen bemerkbar macht und eine genaue Aufzeichnung verhindert. Besonders bei schnellen Muskelaktionen ist deshalb eine starre Kopplung zwischen Präparat und Registrierapparat sowie eine rückwirkungsfreiere Aufzeichnung der Muskelkontraktion, wie sie bei der isometrischen Methode gegeben war, von Bedeutung.

Bei der Erschlaffungszeit der Muskelkontraktion konnte kein Einfluß der Versuchsanordnung nachgewiesen werden. Vergleicht man die Ausgangswerte der Erschlaffungszeiten vor Zugabe von Adrenalin (Abb. 4 rechts) mit denen der Anstiegszeit (Abb. 4 links), so fällt zwar bei ersteren der größere Abstand der beiden Punkte auf. Nach dem hier verwendeten statistischen Test mußte jedoch die punktweise Identität der beiden Gesamtprofile der Erschlaffungszeit angenommen werden. Die K_1 -Werte wurden dabei mitgetestet (vgl. Tab. 3).

Insgesamt kann also festgestellt werden, daß die Art der Registrierung und der Muskelaufhängung auf die absolute Größe der Kontrollwerte der Kraft, Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit einen deutlichen

Einfluß hatte, während bei den Ausgangswerten der Kontraktionszeiten der Einfluß nur gering war.

4.4. Einfluß der isometrischen und auxotonischen Registriermethode auf die Adrenalinwirkung.

Die zwei Versuchsserien sollten weiterhin zeigen, welchen Einfluß die Art der Registrierung auf die Adrenalinwirkung haben kann und wie die einzelnen Parameter dabei verändert werden.

Bezüglich der Kontraktionskraft konnte bei Zugabe von Adrenalin bei isometrischer und auxotonischer Registrierung eine Zunahme festgestellt werden. Es zeigte sich dabei jedoch kein paralleler Verlauf der Kurven, sondern die Steigung der unter isometrischen Bedingungen registrierten Kurven war größer. Damit war der Adrenalineffekt auf die Kontraktionskraft bei isometrischer Registrierung also größer.

Dieses Ergebnis läßt sich so erklären, daß bei der auxotonischen Methode sowohl durch die Dehnung des Fadens als auch durch die Auslenkung des Dehnungsmeßstreifens der Muskel gewissermaßen die Streckung einer Feder bewerkstelligen muß, die dem Muskel eine Rückstellkraft entgegensetzt. Diese Gegenkraft bleibt jedoch nicht konstant, sondern nimmt mit der Größe der Muskelkraft bei steigenden Adrenalinkonzentrationen und damit größerer Auslenkung zu.

Weiterhin wird der Metallstab des Dehnungsmeßstreifens (auxotonische Methode) bei zunehmender Kraft aus seiner Horizontalen abgelenkt.

Dabei verringert sich der wirksame Hebelarm und hiermit die wirksame Kraft. Die Verkürzung des Hebelarmes bei der isometrischen Methode (0,005 mm/g) ist durch die geringe Auslenkung unbedeutend.

Da nur die senkrecht zum Hebel stehende Kraft gemessen wird, verringert sich mit der Kraftzunahme des Muskels die wirksame und in die Messung eingehende Kraft. Die für die Bewegung des Hebels wirksame Kraft ergibt sich in ihrem Betrag aus dem Kräfteparallelogramm: die an der Hebelspitze ansetzende und senkrecht nach unten ziehende Kraft des Muskels kann in eine Komponente senkrecht zur Hebelrichtung und in eine Komponente parallel zur Hebelrichtung zerlegt werden. Die wirksame Kraft ergibt sich aus der Diagonalen des durch die beiden oben genannten Komponenten gebildeten Kräfteparallelogramms. Damit weicht bei größerer Auslenkung, wie sie bei der auxotonischen Methode anzunehmen ist, die wirksame Kraft entscheidend von der eigentlichen Muskelkraft ab.

Die hohe Wegkomponente der auxotonischen Registrieremethode beeinflußt auch die Adrenalinwirkung auf die Anstiegsgeschwindigkeit der Muskelzuckung: die Konzentrationswirkungskurve der Anstiegsgeschwindigkeit verlief bei der isometrischen Methode bedeutend steiler, was wiederum mit der Trägheit des auxotonischen Systems zu erklären ist. Die zunehmende Geschwindigkeit der Kontraktion bei höheren Adrenalin-konzentrationen wird bei der auxotonischen Zuckung nicht mehr verzögerungsfrei übertragen. Die innere Reibung durch die Fadendehnung

und Auslenkung des Dehnungsmeßstreifens bleibt nicht konstant, sondern nimmt mit höheren Geschwindigkeiten zu.

Bei der Erschlaffungsgeschwindigkeit dagegen konnte der nichtparallele Verlauf der beiden Konzentrationswirkungskurven nicht nachgewiesen werden. Der verwendete statistische Test erbrachte die Parallelität der beiden Kurven, so daß die Adrenalinwirkung bei isometrischer und auxotonischer Registrierung als gleich anzusehen ist.

Wenn die Dehnung des Fadens als Federzug der Anstiegsgeschwindigkeit der Muskelkontraktion entgegen wirkte, so muß die während dieser Phase gespeicherte potentielle Energie der Feder bei der auxotonischen Muskeler schlaffung dem System wieder zur Verfügung gestellt werden, womit eine Annäherung der Erschlaffungsgeschwindigkeit unter auxotonischen Bedingungen an die unter isometrischen Bedingungen errächt werden könnte. Dieses wäre besonders dann der Fall, wenn die Rückstellung des Dehnungsmeßstreifens und die Fadenverkürzung in der Erschlaffungsphase schneller als die Muskelkontraktion erfolgen würde.

Bei der Anstiegs- und Erschlaffungszeit konnte kein Einfluß der Registriermethode auf die Adrenalinwirkung festgestellt werden. Die bei isometrischer und auxotonischer Messung erhaltenen Kurven verlaufen parallel, wie die Auswertung des statistischen Tests ergab. Dieser Befund stützt die im Abschnitt 4.2. erläuterte Annahme, daß die in der Literatur uneinheitlich beschriebenen Wirkungen von Adrenalin auf die Kontraktionszeiten nicht durch einen Einfluß der Registrier-

methode erklärt werden können.

Insgesamt gesehen hatten die unterschiedlichen Registrierarten also nur auf solche Parameter einen Einfluß, bei denen sich Trägheit und Energieverlust des auxotonischen Systems direkt auswirkten. Hierzu gehören die Muskelkraft und die Anstiegsgeschwindigkeit. Die Parameter Erschlaffungsgeschwindigkeit, Erschlaffungszeit und Anstiegszeit blieben dagegen unbeeinflußt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß von Adrenalin auf verschiedene Parameter der Kontraktionskurve des Katzenpapillarmuskels untersucht.

Die Papillarmuskeln wurden mit Rechteckimpulsen von 5 msec Dauer bei einer Frequenz von 0,2 Hz elektrisch gereizt. Die Versuchstemperatur betrug bei allen Konzentrationen 35°C.

Es wurden zwei Versuchsserien unter auxotonischen und isometrischen Bedingungen durchgeführt. Die auxotonische Versuchsanordnung beinhaltete die Aufhängung des Muskels über einen Seidenfaden, der bei der Muskelkontraktion einer gewissen Dehnung unterlag. Die Registrierung erfolgte über einen Dehnungsmeßstreifen, dessen Auslenkung eine zweite Wegkomponente neben der Fadendehnung bewirkte.

Dagegen konnte der Papillarmuskel bei der zweiten Versuchsanordnung isometrisch kontrahieren, d.h. die Wegkomponente wurde so gering wie möglich gehalten.

Dieses wurde erreicht durch Verwendung eines starren Drahtes bei der Muskelaufhängung und eines induktiven, mechanoelektrischen Differenztransformators, der ohne wesentliche Eigenauslenkung arbeitete.

Adrenalin führte in Konzentrationen von 3×10^{-8} M bis 10^{-5} M bei isometrischer und auxotonischer Registrierung zu einer Zunahme der

Kontraktionskraft, die mit einer Steigerung der Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit einherging. Die Anstiegszeit wurde durch Adrenalin verkürzt, während die Erschlaffungszeit durch Adrenalin nicht verändert wurde.

Beim Vergleich der Registriermethoden konnte ein Einfluß der Registriertechnik auf die Adrenalinwirkung bei den Parametern Kraft und Anstiegs-
geschwindigkeit festgestellt werden. Bei den Parametern Erschlaffungsgeschwindigkeit, Anstiegs- und Erschlaffungszeit konnte kein Einfluß der Registriertechnik auf die Adrenalinwirkung nachgewiesen werden.

Die unterschiedliche Registrierart konnte die Ausgangswerte (ohne Adrenalingabe) der Parameter Kraft, Anstiegs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit deutlich verändern. Bei dem Parameter Anstiegszeit zeigte sich nur ein geringer Einfluß der Registriertechnik auf die Ausgangswerte, während er bei der Erschlaffungszeit nicht nachweisbar war.

Die Wirkung von Adrenalin war bei allen Testgrößen und bei beiden Registriermethoden vollständig reversibel.

Die Versuchsergebnisse werden als Hinweis dafür angesehen, daß zur Untersuchung von inotropen Effekten an Papillarmuskeln möglichst isometrische Bedingungen bei der Registrierung der Einzelkontraktionen herrschen sollten.

6. LITERATURVERZEICHNIS

ENTMAN, M.L., G.S. LEVEY, S.E. EPSTEIN:

Mechanism of action of epinephrine and glucagon on the canine heart.
Circulat. Res. 25, 429-436 (1969)

EPSTEIN, S.E., G.S. LEVEY, C.L. SKELTON:

Adenyl cyclase and cyclic AMP. Biochemical links in the regulation
of myocardial contractility.
Circulation 43, 437-450 (1971)

FURCHGOTT, R.F., T.de GUBAREFF, A. GROSSMAN:

Release of autonomic mediators in cardiac tissue by suprathreshold
stimulation.
Science 129, 328-329 (1959)

GROSSMAN, A., R.F. FURCHGOTT:

The effects of various drugs on calcium on the isolated guinea-pig
left auricle.
J. Pharmacol. exp. Ther. 145, 162-172 (1964)

KAVALER, F., M. MORAD:

Paradoxical effects of epinephrine on excitation-contraction coupling
in cardiac muscle.
Circulat. Res. 18, 492-501 (1966)

KOCH-WESER, J.:

Effect of rate change on strength and time course of contraction of
papillary muscle.
Amer. J. Physiol. 204, 451-457 (1963)

KROP, S.:

The influence of "heart stimulants" on the contraction of isolated
mammalian cardiac muscle.
J. Pharmacol. exp. Ther. 82, 48-62 (1944)

LEE, K.S., YU, D.H.:

Effects of epinephrine on metabolism and contraction of cat papillary muscle.

Amer. J. Physiol. 206, 525-530 (1964)

LANGER, G.A.:

Heart: Excitation - contraction coupling.

Ann. Rev. Physiol. 35, 55-86 (1973)

MAYER, S.E.:

Role of cyclic AMP in cardiac metabolism and contraction.

Proc. Int. Union Physiol. Sciences 8, 131-132 (1971)

MORAD, M.:

Die inotrope Wirkung von Adrenalin auf den Herzmuskel:

Die verkürzte Anstiegszeit der Kontraktion.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 289, R 19 (1966)

MORAD, M., E.L. ROLETT:

Relaxing effects of catecholamines on mammalian heart.

J. Physiol. 224, 537-558 (1972)

MORRISON, D.F.:

Multivariate statistical methods.

Mc Graw-Hill Book Company, New York 1967

NAYLER, W.G.:

Calcium exchange in cardiac muscle.

Amer. Heart J. 73, 379-393 (1967)

REICHEL, H.:

Muskelphysiologie

Springer Verlag, Heidelberg (1960)

REITER, M.:

Drugs and heart muscle.

Ann. Review Pharmacol. 12, 111-124 (1972)

REITER, M., H.G. SCHÖBER:

Die positiv inotrope Adrenalinwirkung auf den Meerschweinchen-papillarmuskel bei Variation der äußeren Calcium- und Natrium-konzentration.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 250, 9-20 (1965)

REUTER, H.:

Über die Wirkung von Adrenalin auf den zellulären Ca-Umsatz des MeerschweinchenVorhofes.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 251, 401-412 (1965)

REUTER, H., U. WOLLERT:

Über die Wirkung verschiedener sympathomimetischer Amine auf Kontraktionskraft und ⁴⁵Ca-Aufnahme isolierter MeerschweinchenVorhöfe.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. exp. Path. 258, 288-296 (1967)

ROBISON, G.A., I. ØYE, H.E. MORGAN, E.W. SUTHERLAND:

The effect of epinephrine on adenosine 3' - 5' - phosphate levels in the isolated perfused rat heart.

Molec. Pharmacol. 1, 168-177 (1965)

ROLETT, E.L.:

Adrenergic mechanisms in mammalian myocardium.

In: The mammalian myocardium. Eds.: Langer, G.A., A.J. BRADY;
pp. 219-250; Wiley, New York 1974

SUTHERLAND, E.W., G.A. ROBISON:

The role of cyclic 3' - 5' - AMP in response to catecholamines
and other hormones.

Pharmacol. Rev. 18, 145-161 (1966)

SUTHERLAND, E.W., G.A. ROBISON, R.W. BUTCHER:

Some aspects of the biological role of adenosine 3' - 5' - mono-
phosphat (Cyclic AMP).

Circulation 37, 279-305 (1968)

THORP, R.H., L.B. COBBIN:

Cardiac stimulant substances.

Academic Press, N.Y. and London (1967)

WASTILA, W.B., J.Y. SU, W.F. FRIEDMAN, S.E. MAYER:

Blockade of biochemical and physiological responses of cardiac
muscle to norepinephrine by N-tert.-butylmethoxamine (butoxamine).
J. Pharmacol. exp. Ther. 181, 126-138 (1972)

Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy

7. Auflage, 2. Nachdruck 1973

Lebenslauf

Am 13.9.1947 wurde ich als Sohn des Ingenieurs Karl-Heinz Grosse und dessen Ehefrau Amalie Grosse geb. Helfrich in Scharzfeld/Harz geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Scharzfeld/Harz und Salzgitter-Bad wechselte ich auf das Gymnasium. Aufgrund mehrerer Ortswechsel besuchte ich Gymnasien in Hamburg, Dieburg/Hessen, Kirchheimbolanden/Pfalz und Kaiserslautern, wo ich 1968 das Abitur bestand.

Von 1968 bis 1969 leistete ich den Grundwehrdienst ab.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich das Studium der Betriebswirtschaftslehre an der Universität Saarbrücken und legte einen Teil des Vordiploms ab.

Zu Beginn des Sommersemesters 1970 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, wo ich im Wintersemester 1974/75 das zahnmedizinische Staatsexamen ablegte.

Seit Juni 1975 bin ich als Zahnarzt in der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie der Zahnklinik Mainz beschäftigt.

Für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit danke ich Herrn Dr. T. Meinertz.

Frau H. Wessling-Seufert und Fräulein B. Schmelzle danke ich für die Hilfen bei der praktischen Durchführung der Versuche und der Anfertigung der Abbildungen.

Für die statistische Beratung danke ich Herrn Dipl. Psych. S. Wellek.

